STANFORD UNIVERSITY NOV 5 1912

Ueber Urobilinurie.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

VON

Sarella Perl
aus Libau (Rußland).

Tag der Promotion: 9. Februar 1912.

Emil Ebering, Verlagshandlung, Berlin NW., Mittelstr. 39.

140

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **Kraus.**

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154023_0074

Im Jahre 1868 hat Jaffé das Vorkommen eines neuen Farbstoffes in der Galle und im Urin entdeckt. Er hat einen Zusammenhang mit den normalen Gallenfarbstoffen angenommen und ihn deshalb Urobilin genannt. Seitdem ist über seine Entstehung viel nachgeforscht worden. Schon Jaffé hat auf die charakteristischen Eigenschaften des Urobilins aufmerksam gemacht und zwar auf die grüne Fluorescenz seiner Zinksalze und das Absorptionsspektrum mit dem Streifen zwischen den Frauenhoferschen Linien b und F. Von großer Wichtigkeit war ferner, daß er feststellte, daß im Harn dieser Farbstoff nicht als fertiges Urobilin anzutreffen ist, sondern als eine sauerstoffärmere Vorstufe, als ein Chromogen, später Urobilinogen genannt, welches unter dem Einfluß des Sauerstoffs der Luft in Urobilin übergeht.

Andere Autoren haben nach verschiedenen Methoden ähnliche Farbstoffe durch die eben angeführten Eigenschaften charakterisiert gefunden. So hat Maly im Jahre 1871 aus dem Bilirubin durch Reduktion mit Natriumamalgam unter Aufnahme von Wasser + H das Hydrobilirubin isoliert, und so die Beziehungen des Urobilins zur Galle zu erklären versucht, auf die ja auch schon Jaffé aufmerksam gemacht hatte. Vanlair und Masius haben das Sterkobilin isoliert, das ein Umwandlungsprodukt der in den Darm abgeschiedenen Galle darstellt, wodurch auch die normale Farbe

der Faeces bedingt ist. Maly nahm infolgedessen an, daß im Darm die Reduktion des Bilirubins zu Urobilin vor sich geht und daß das Urobilin aus dem Darm resorbiert, in die Leber und weiterhin in die Gallenwege gelangt. So war das Vorkommen des Urobilins im Darm verständlich, da das mit der Galle in den oberen Darmtraktus ausgeschiedene Bilirubin durch Fäulnisvorgänge, die im Darm vor sich gehen, Reduktionen anheimfällt. Das wurde auch durch Experimente, die Maly, Beck und Friedrich Müller in vitro unternommen hatten, bestätigt. Als man das feststellte, zeigte man dem Urobilin immer größeres Interesse und forschte nach den weiteren Eigenschaften. Man stellte fest, daß es amorph ist, sich leicht in Alkohol, Amylalkohol und Chloroform löst, in Wasser nur wenig. Die Löslichkeit wird durch die Gegenwart von Neutralsalzen erhöht. Schon Jaffé hat eine Probe zum Nachweis des Urobilins angegeben: das Filtrat wird nach Ammoniakzusatz mit etwa 10proz. Chlorzinklösung versetzt, und zwar nur soviel, daß kein bleibender Niederschlag entsteht. Es tritt bei Anwesenheit von Urobilin eine grüne Fluorescenz und das charakteristische Absorptionsspektrum auf, das besonders durch einen Streifen zwischen b und F im Grünblau ausgezeichnet ist, bei sauren Lösungen näher an F liegend, bei alkalischen näher an b.

Nach Nencki und Rotschy säuert man 10—20 ccm Harn mit einigen Tropfen Salzsäure an und schüttelt dann gelinde mit 5—10 ccm Amylalkohol aus. Die amylalkoholische Lösung wird spektroskopisch untersucht. Eine grüne Fluorescenz entsteht, wenn man einige Tropfen einer alkoholischen

Chlorzinklösung (1 g Chlorzink in 100 ccm ammoniakalischen Alkohol) zu der amylalkoholischen Lösung hinzufügt.

Schlesinger hat eine viel schärfere Probe angegeben, so daß das Urobilin in einer viel stärkeren Verdünnung nachweisbar ist; er hat eine 10proz. alkoholische Zinkacetatlösung empfohlen. Urin und Reagens werden zu gleichen Teilen genommen und filtriert. Das Filtrat zeigt selbst in urobilinarmen Harnen schöne Fluorescenz und deutliche Absorptionsspektren. Keine wässerigen Urobilinlösungen geben die Reaktion noch in einer Verdünnung von 0,002 %. Bei Gegenwart von viel Bilirubin ist die Beseitigung dieses nach Bouma erforderlich.

Die Probe nach Bouma besteht in folgendem:

8 ccm saurer Harn werden mit 2 ccm $CaCl_2$ (10proz.), dann mit Ammoniak bis zu schwachsaurer, fast neutraler Reaktion versetzt, zentrifugiert, das Sediment mit Wasser gewaschen, wieder zentrifugiert und der Niederschlag in einer Mischung von 1 ccm Obermayerschen Reagens (2 g $FeCl_3$ in 1 l Salzsäure) mit 4 ccm absoluten Alkohol gelöst. Bei Anwesenheit von Gallenfarbstoff löst sich der Niederschlag sofort mit grüner Farbe.

Faeces werden zum Nachweis des Urobilins zuerst mit Aether entfettet, mit Säure enthaltendem Alkohol extrahiert, die Säure durch Ammoniak abgestumpft und das Reagens von Schlesinger zu gleichen Teilen zugesetzt. Oder man fügt das Reagens zu dem wässerigen Auszug der frischen Faeces.

Nach Schmidt verreibt man 2—3 ccm große Brocken in einer kleinen Porzellanschale fein in Wasser und setzt wässerige, gesättigte Sublimatlösung zu; man läßt das Gemisch

nun in einer bedeckten Glasschale stehen, und prüft nach 24 Stunden (oder auch früher) makroskopisch und mikroskopisch. Die urobilinhaltigen Teile der Faeces sind rosa bis tiefrosa, die bilirubinhaltigen grün gefärbt.

Riva- und Zojasche Probe: Man extrahiert eine kleine Menge Faeces mit Chloroform und gibt zu dem Chloroformextrakt etwas Salzsäure, die eine Spur Salpetersäure enthält; die Lösung gibt nun im Spektrum den charakteristischen Urobilinbefund.

Nach Thierfelder extrahiert man die Faeces zunächst mit schwefelsäurehaltigem Alkohol, engt das Filtrat bei 45 bis 50° auf ein kleines Volum ein, mischt mit dem gleichen Volum Wasser und schüttelt mit Chloroform aus. Die spektroskopische Prüfung oder die nach Zugabe von wenig Chlorzink und Ammoniak auftretende Fluorescenz ergibt die Anwesenheit von Urobilin. Nicht absolut einwandfrei bei Gegenwart von Chlorophyll, Hämatin und anderen Farbstoffen.

Auf die chemische Zusammensetzung des Urobilins schloß man nach verschiedener Art. Ich habe schon darauf hingewiesen, daß nach Jaffé und Maly das Urobilin als Chromogen im Harn enthalten sei, und zwar als sauerstoffärmere Vorstufe, Urobilinogen genannt. Saillet berücksichtigt als erster diesen Farbstoff. Disqué erkannte die Eigenschaft des Chromogens bei saurer Reaktion leichter in Urobilin überzugehen und seine leichte Löslichkeit in Chloroform. Hoppe-Seyler hat das Urobilinogen durch Reduktion von Haemoglobin nachgewiesen, es trat beim Stehen an der Luft auch Urobilin auf. Er nahm dabei an, daß Bili-

rubin und Biliverdin Zwischenstufen der Umwandlung des Blutfarbstoffes zu Urobilin darstellen.

Pappenheim und Neubauer aber verdanken wir einen Fortschritt in dieser Frage, die die Ehrlichsche Diamethylamidobenzaldehyd-Reaktion als eine Urobilinogen-Reaktion erkannten. Sie besteht darin, daß zum Harn einige Tropfen einer p-Dimethylaminobenzaldehydlösung (2proz. Lösung in 20 % Salzsäure) hinzugesetzt werden. Die Probe färbt sich bei Anwesenheit von Urobilinogen rot. Die spektroskopische Untersuchung ergibt einen Absorptionsstreifen in Gelborange bei D., die Reaktion erfolgt mittels der Aldehygruppe. Viel schöner gelingt die Probe am Essigätherextrakt des mit Weinsäure angesäuerten Harns, wenn man einige Tropfen einer ätherischen p-Dimethylamidobenzaldehydlösung und einige Tropfen Alkohols, in den gasförmige Salzsäure eingeleitet ist, zusetzt. Die in Essigäther auftretende Trübung löst sich bei Zusatz reinen Alkohols zu schöner roter Farbe. Bei faulendem Harn wird zwar das Urobilin zu Urobilinogen zurückverwandelt, doch treten andere Fäulnisprodukte auf, die ebenfalls eine Aldehydreaktion gaben (z. B. Skatol). Der Harn muß deshalb zunächst mit Ligroin ausgeschüttelt werden und erst dann kann der Essigätherextrakt zur Anstellung der Reaktion verwandt werden. (Brugsch und Retzlaff.) Sobald die Reaktion positiv ist, so weist es auf einen pathologisch-gesteigerten Urobilingehalt bezw. Urobilinogengehalt hin, da beim normalen Harn die Probe negativ ist. Das Urobilin gibt diese Probe nicht, wenigstens nicht deutlich. Es würde also ein negativer Ausfall der Probe nicht beweisend sein, weil dann das

Urobilinogen bereits beim Stehen an der Luft und Licht in Urobilin übergegangen sein kann.

Zum Nachweis des Urobilinogens in den Faeces verreibt man nach Neubauer die Faeces zur Entfernung des Indols und Skatols mit Ligroin, zieht den Rückstand mit Alkohol aus, filtriert und fügt p-Dimethylbenzaldehyd (2proz. Lösung in 20 % Salzsäure) hinzu. Die Lösung färbt sich sofort oder erst nach dem Kochen schön rot; spektroskopisch sieht man einen Streifen in Orange.

Bei der quantitativen Bestimmung des Urobilins verfährt man folgendermaßen:

Nach Hoppe-Seyler: 100 ccm Urin werden mit verdünnter H_2SO_4 angesäuert, mit Ammonsulfat gesättigt. Nach öfterem Umrühren und mehrstündigem Stehenlassen ausgeschiedene rote Flocken werden aufs Filter gebracht, mit konzentrierter Lösung von Ammonsulfat gewaschen, das Filter mit gleichen Teilen Alkohol und Chloroform in einem Kolben extrahiert. Diese Extrakte werden im Scheidentrichter mit Wasser versetzt, bis das Chloroform sich gut abscheidet, und stehen gelassen, bis dieses ganz klar ist. Die Chloroformlösung wird dann durch ein kleines Filter filtriert, in gewognem Becherglas auf dem Wasserbad langsam verdunstet, der Rückstand bei 100° getrocknet, mit etwas Aether extrahiert, filtriert, der Filterrückstand mit Alkohol wieder gelöst, wieder ins Becherglas gebracht, eingedampft, getrocknet, gewogen.

Um das Urobilin neben dem Urobilinogen nachzuweisen, wird nach Saillet 100 ccm frisch gelassener, im Dunkeln gehaltener Harn mit 10 Tropfen Eisessig versetzt und mit dem gleichen Volumen Essigaether ausgeschüttelt. Der

Essigäther wird mit wenig Wasser, das das vorhandene Urobilin aufnimmt, geschüttelt, das vorhandene Urobilinogen durch Stehenlassen der Essigätherlösung im Sonnenlichte in Urobilin übergeführt und dieses wieder nach Zusatz von etwas Essigsäure in Wasser aufgenommen.

Brugsch und seine Mitarbeiter verfahren nach der Methode von Charnas, die sie etwas modifiziert haben. Das Prinzip der Methode ist das folgende: Der urobilinhaltige Harn wird vergoren, angesäuert, ausgeäthert, die Urobilinogenlösung, wenn nötig, durch Petroläther von beigemengtem Farbstoff befreit. Dann wird das Urobilinogen entweder direkt mit Hilfe der Ehrlichschen Reaktion quantitativ bestimmt oder durch Belichtung in Urobilin übergeführt, dieses durch Aussalzen gereinigt und zur Wägung gebracht. Die genauen Vorschriften sind die folgenden: 500 oder 1000 ccm des urobilinhaltigen frischen Harnes werden bis zum Eintritt der alkalischen Reaktion mit Ammoniumcarbonatlösung versetzt und 1—2 Tage lang im Brutofen belassen. Dann wird der Harn in einem sehr geräumigen, offenen Gefäße durch Zusatz einer gesättigten Weinsäurelösung stark sauer gemacht, ein etwa ausfallender Niederschlag schnell abgesaugt und die Flüssigkeit mit dem $1^1/_2$ bis 2fachen Volumen-Aether ausgeschüttelt. Die Aetherschicht wird wiederholt mit einem kleinen Volumen Wasser gewaschen. Ist diese stark gefärbt, so wird das gleiche Volumen Petrolaether hinzugefügt und der sich abscheidende Farbstoff durch wenig Wasser entfernt. In der nun nahezu farblosen ätherischen (bezw. ätherpetrolätherischen) Urobilinogenlösung kann das Urobilin entweder spektrophotometrisch oder gewichtsanalytisch bestimmt werden. Im ersteren

Falle wird die Lösung in einem Meßzylinder abgemessen und zur Ermittelung des Extinktionskoeffizienten wie folgt verfahren: 1 oder 2 ccm der ätherischen Lösung mischt man mit 0,2 bis 0,5 ccm einer kalt gesättigten ätherischen Lösung von Dimethylparamidobenzaldehyd in einem 10 ccm fassenden mit eingeschliffenem Stöpsel versehenen Meßzylinder, man fügt 2 -3 Tropfen mit trockenem Salzsäuregas gesättigten absoluten Alkohol hinzu und schüttelt 2—3 Minuten kräftig. Dann wird sofort mit einer passenden Menge Alkohol verdünnt. Diese erhaltene ätherische Lösung wird mittels des Pleschschen Kolbenkeilphotometers unter Benutzung einer 0,1proz. Bordeauxrotlösung als Testlösung bestimmt (Brugsch und Retzlaff). Das Urobilin wird durch Fäulnis in urobilinogen verwandelt, bei Fäulnis ev. aus Urorosein entstehendes Skatol wird besonders durch Ligroin entfernt. In gleicher Weise wird die Bestimmung im Stuhl vorgenommen, nach Vorbehandlung des gleichmäßig mit Wasser verriebenen Stuhles durch Ligroin am Essigätherextrakt, wobei der Stuhl mit Weinsäure angesäuert wird. (Brugsch und Retzlaff).

Da das Urobilinogen in ähnlicher Weise wie mit dem Dimethyl auch mit einem anderen Aldehyd, dem bei der bekannten Fichtenspahnreaktion wirksamen Hadromal (ein in Holz präformiertes aromatisches Aldehyd) reagiert, so nehmen Pappenheim und Neubauer an, daß es sich beim Urobilinogen um ein Pyrrolderivat handeln muß. Aehnliche Schlüsse hatten schon früher Nencki und Zaleski gemacht. Sie spalteten aus Haematin bei Behandlung mit Säuren, hinterher durch Reduktion mit Jodwasserstoff eine Substanz ab, die die Zusammensetzung $C_{18}H_{13}N$ hatte und die Pyrrol-

reaktion gab und nannten es deshalb Hämopyrrol. An der Luft färbt sich diese Substanz rot und der hier entstandene Farbstoff stellt das Urobilin dar, welches sich durch die oben angeführten charakteristischen Eigenschaften auszeichnet. Sie haben ferner durch Einwirkung von Bromwasserstoff auf salzsaures Hämatin, letzteres fast quantitativ in zwei Moleküle Hämatoporphyrin gespalten, und haben weiterhin auch festgestellt, daß Hämatoporphyrin wieder aus zwei Molekülen Hämopyrrol besteht. Das Urobilin entsteht nach ihnen unter Sauerstoffaufnahme und Wasseraustritt durch Vereinigung von 4 Molekülen Hämopyrrol:

$$(C_8H_{13}N)_4 + O_{13} = C_{32}H_{40}N_4O_7 + 6H_2O$$

(Urobilin nach Maly).

Der Zusammenhang des Blutfarbstoffes mit dem Urobilin bezw. Urobilinogen ließe sich also folgendermaßen darstellen:

Hämatin: $C_{32}H_{32}N_4O_4Fe$.
Bilirubin: $C_{32}H_{36}N_4O_6$

(unter Aufnahme von $2H_2O - Fe$).

Urobilin: $C_{32}H_{40}N_4O_7$ $(+ H_2O + H_2)$.
Urobilinogen: $4\ (C_8H_{13}N) + O_{13} - 6H_2O$.

Durch fortwährende Reduktion kann man also einen Körper aus dem anderen erhalten, vom Hämatin bis zur farblosen Farbbase, dem Chromogen Urobilinogen.

Auch Brugsch hat im Verein mit Joshimoto Versuche angestellt und den genetischen Zusammenhang zwischen Gallenfarbstoff und Hämatin dargestellt, der sich nach folgender Gleichung vollzieht:

$$C_{32}H_{32}N_4O_4Fe + 2H_2O - Fe = C_{32}H_{36}N_4O_6.$$

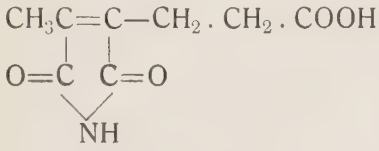
Das Bilirubin stellt ein Abbauprodukt des Hämatins von genau derselben Formel wie das Hämatoidin dar. Der Ort des unter Abspaltung des Eisens vor sich gehenden Abbaus ist die Leberzelle, und zwar geht 1 Molekül Hämatin in 1 Molekül Bilirubin über. Bilirubin und Hämatoidin sind also isomere Verbindungen.

Sie haben an Tieren mit künstlicher Gallenfistel und unterbundenem Ductus Choledochus quantitativ die Gallenfarbstoffausscheidung beim Tiere verfolgt. Auch haben sie experimentell den Einfluß von Hämatoporphyrin, Hämin und Urobilin auf die Gallenfarbstoffbildung nachgewiesen. Sie haben festgestellt, daß Hämin zu einer Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung führt, und daß Urobilin zu Gallenfarbstoff (Bilirubin, Biliverdin) oxydiert werden kann, und so ebenfalls zu einer Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung führt. Das Hämoporphyrin entgeht zu einem Teil der Gallenfarbstoffbildung und gelangt als solches durch die Galle zur Ausscheidung. Sie lassen die Frage offen, ob Hämatoporphyrin zur Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung führt.

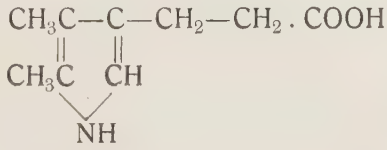
Neuerdings hat Hans Fischer in einer Mitteilung „Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe“ sehr eingehend die Frage der Zusammensetzung des Urobilins erörtert. Er kommt auf Grund mannigfacher Experimente zu Schlüssen, die mit den oben angeführten nicht ganz übereinstimmen.

Er legt klar, daß das Urobilin von Nencki aus Hämopyrrol andere Eigenschaften besitzt, wie das des Urins. Es ist nicht in Bicarbonat löslich und biologisch durch Bakterien nicht reduzierbar zur „Leukobase“, zum sogenannten Urobilinogen.

Auch nimmt er auf Grund seiner Untersuchungen an, und zwar hauptsächlich wegen der großen Differenz im Stickstoffgehalt, daß das Hydrobilirubin von Maly sich stark vom Urobilin und Sterkobilin der Kliniker unterscheidet. Fischer hat nun auf andere Art als Maly versucht aus Bilirubin durch Reduktion zu einem einheitlichen Körper zu gelangen. Er stützt sich auf die Versuche von Küster, der zuerst eine exakte Beziehung zwischen Blut und Gallenfarbstoff nachgewiesen hat. Er hat aus Bilirubin durch Oxydation über Biliverdin Hämatinsäure gewonnen:



und so auch die Gegenwart der Pylotischen Phonopyrrolcarbonsäure, die die Muttersubstanz der Hämatinsäure ist, wahrscheinlich gemacht.



Phonopyrrolcarbonsäure hat 9 Kohlenstoffatome, als zweiter Bestandteil wird, nach den Untersuchungen von Orndorff und Teeple, das Hämopyrrol oder ein Analogon angenommen, das 8 Kohlenstoffatome hat, also sind es im ganzen 17 Kohlenstoffatome.

Fischer kann sich auf Grund eigener Beobachtungen

nicht der Ansicht Orndorffs und Teeples anschließen, die Hämopyrrol aus Bilirubin isoliert haben.

Er hat das Bilirubin isoliert, um alle möglichen kristallisierten Fraktionen zu erhalten. Er stimmt Küster in seinen Angaben bei, daß das aus Chloroform gewonnene Bilirubin chlorhaltig ist. Die chlorhaltigen Produkte hatten die Formel $C_{16}H_{18}N_2O_3$.

Fischer geht ferner darauf ein, warum die verschiedenen Körper, wie Hämopyrrol und seine Zersetzungsprodukte, Phonopyrrolcarbonsäure und seine Zersetzungsprodukte (Piloty), Hemibilirubin (Fischer) und seine Zersetzungsprodukte in die Urobilinreihe eingereiht werden. Sie geben nämlich alle die bekannten Urobilin- und Urobilinogen-Reaktionen, und werden daher klinisch als identische Körper betrachtet.

Chemisch sind sie vollständig verschieden. Man könnte, sobald man die Aldehydreaktion als Maßstab annimmt, eine unendliche Reihe der „Urobilinogene" aufstellen, da die Aldehydreaktion eine Pyrrolreaktion ist (Pappenheim, Neubauer), sämtliche Pyrrole, die mindestens eine freie CH-Gruppe haben, geben die Aldehydreaktion mit dem typischen Spektrum.

Als einzigen Ausweg sieht Fischer die Reindarstellung und analytische Zusammensetzung der einzelnen Urobiline an.

Ueber das Urobilin aus Hämopyrrol von Nencki war das Nötige schon gesagt.

Was das Hydrobilirubin von Maly anbetrifft, so knüpft Fischer an die Versuche von Disqué an, der festgestellt hatte, daß bei der Reduktion des Bilirubins mit Natrium-

amalgam zunächst ein farbloses Produkt (Urobilinogen) entsteht, das durch Sauerstoffaufnahme in Urobilin übergeht.

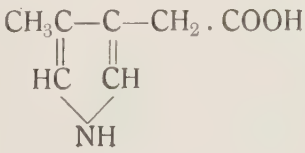
Fischer versuchte die Sauerstoffaufnahme bis zu Ende zu bringen, in der Hoffnung, so zu einem einheitlichen Körper zu gelangen; er leitete zu diesem Zweck durch die alkalische Lösung und saure Suspension Luft durch. Fischer erhielt ganz andere Analysenzahlen als Maly.

Nach Maly C 64, 68, H 6, 93, N 9, 22.

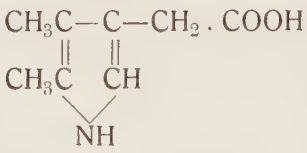
Nach Fischer { I. C 62,94 H 7,45 N 9,06 9,13 / II. C 65,08 H 7,63 N 9,32 / III. C 64,82 H 7,17

Er analysierte das Hidrobilirubin Malys und konnte feststellen, daß die bei der Reduktion des Bilirubins erhaltene farblose Flüssigkeit verschiedene Körper enthält. Einen Körper hat er in kristallisiertem Zustand erhalten. Die Isolierung gelingt dank dem prinzipiellen Ausschluß von Sauerstoff und dadurch, daß er sich sowohl aus saurer, wie alkalischer Lösung mit Chloroform extrahieren läßt. Da der Körper nur eine Hälfte des Bilirubins darstellt, nennt er ihn deshalb Hemibilrubin, welches folgende Zusammensetzung hat: $C_{16}H_{20}N_2O_3$. Fischer nimmt an, daß das Hemibilirubin mit dem Urobilinogen des Urins identisch ist.

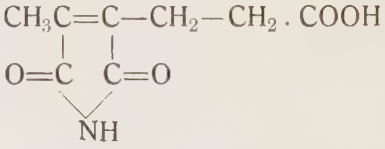
Das Hemibilirubin ist das Anhydrid einer Säure folgender Konstitution:



Eine Säure dieser Konstitution gibt bei Abbau dieselben Körper wie die Pilotysche Phonopyrrolcarbonsäure.



Dementsprechend hat Fischer das Hemibilirubin mit salpetriger Säure behandelt und das Oxim der Küsterschen Hämatinsäure erhalten. Bei der Oxydation mit Bleisuperoxyd erhielt er Hämatinsäure.



Ganz sicher ist Fischer nicht, daß das Hemibilirubin diese angedeutete einfache Konstitution besitzt, da die Ausbeuten sehr gering sind.

Bei der Reduktion des Bilirubins mit Natriumamalgam erhielt er auch einen Körper, der sicher verschieden vom Hemibilirubin ist, den er aber noch nicht die Möglichkeit hatte näher zu erforschen.

Was das Sterkobilin des Kotes anbetrifft, so hat Fischer sich auch damit eingehend beschäftigt. Er führt den bekannten Versuch Friedrich Müllers an, der einem Patienten mit totalem Choledochusverschluß Galle verabreichte, und im Urin und Kot Urobilin erhielt. Aus der verabreichten Galle hatte sich also Urobilin gebildet. Garrod und Hopkins haben analytisch nur 4 % N im Urobilin festgestellt,

während der Gallenfarbstoff 9 % enthielt. Fischer hat experimentell die Analysen von Garrod und Hopkins bestätigen können. Nach seinen Analysen ist das Sterkobilin ein Gemisch eines stickstoffhaltigen Körpers und eines stickstofffreien Gallensäure- oder Cholesterinderivats.

Ich führe an dieser Stelle auch die Ansicht Fischers über die Ursache der Urobilinurie an. Auf die anderen Theorien verschiedener Autoren gehe ich erst später ein.

Fischer faßt die Urobilinurie in erster Linie als eine Störung des Gallensäure- oder Cholesterinstoffwechsels auf, weil im normalen Urin nur wenig Urobilin vorhanden ist, im Gegensatz zum normalen Stuhl, der relativ viel Urobilin enthält und weil der Stickstoffgehalt des Urobilins von allen Autoren auf 4–6 % festgestellt wurde. Fischer stellt es sich so vor, „daß bei mancherlei pathologischen Verhältnissen ein Körper durch die Galle ausgeschieden wird, der das im Stuhl stets in genügend großer Menge vorhandene Urobilin zur leichteren Resorption und Ausscheidung im Urin bringt."

Zum Schluß meint Fischer, daß diese Theorie der Urobilinurie alle Arten der Urobilinurien gut erklären würden, es müßten aber, um diese Theorie aufrecht zu erhalten, zahlreiche Urobiline auf die quantitative Zusammensetzung ihres Urobilins bezw. auf den Gehalt von Gallensäure- und Cholesterinderivaten untersucht werden.

Wenden wir uns jetzt dem Verhalten des Urobilins im Organismus zu. Unter normalen Verhältnissen trifft man das Urobilin bezw. Urobilinogen in größten Quantitäten im Darm an, und zwar enthält er, nach Thomas, im oberen Jejunum viel Urobilinogen und wenig Urobilin. „Das Uro-

bilinogen verschwindet dann aus dem Darminhalt um so mehr, je weiter dieser im Dünndarm vordringt, erst im Dickdarm finden sich die Urobilinogenmengen wieder reichlicher, weil es aus ihm weniger leicht resorbiert wird.“ Thomas ist der Meinung, daß das fertige Urobilin des Darminhalts aus dem Chromogen entstehen kann, Hildebrandt deutet es so, daß das Urobilinogen, welches leichter resorbiert wird, als das Urobilin in die Pfortaderwurzeln übertritt, das Urobilin aber im Darminhalt zurückbleibt, welcher Vorgang das spätere Ueberwiegen des Urobilins erklärlich macht; bei weiterem Verweilen im Dickdarm würde dann das Urobilin von den Bakterien weiter zu Urobilinogen reduziert werden. Wir glauben nach eigenen Beobachtungen annehmen zu können, daß die bakterielle Flora im Dickdarm die Ursache für die Ueberführung des Urobilinogens in Urobilin ist, ein Vorgang, der sich auch oft an den Faeces außerhalb des Organismus nachweisen läßt.

Das Urobilin macht im Organismus einen Kreislauf durch, und zwar nach Hildebrandt und anderen Forschern folgendermaßen: Man findet das Urobilin im Darm, von hier wird es von den Pfortaderwurzeln aufgenommen und der Leber zugeführt. Die Leberzellen nehmen das Urobilin aus den Blutkapillaren auf und geben es in die Gallenkapillaren wieder ab. Nur ein kleiner Teil des im Pfortadergebiet zirkulierenden Urobilins entgeht der Reabsorption in der Leber, gelangt in den allgemeinen Kreislauf, wird zum Teil in den Nieren ausgeschieden und erscheint so im Harn. Das durch die Tätigkeit der Leberzellen in die Gallenkapillaren abgeschiedene Urobilin gelangt in die großen Gallengänge und später in den Darm. Es findet also ein Kreislauf des

Urobilins zwischen Darm und Leber durch Vermittlung der Pfortader und zwischen Leber und Darm durch Vermittlung der Gallenwege statt. Die natürliche Folge davon ist, daß auch die Galle unter normalen Verhältnissen stets Urobilin enthält, in gleicher Weise wie der Stuhl.

Es wird jetzt verständlich, daß man gewisse Beziehungen bei Erkrankungen von Leber- und Gallenwegen und einer vermehrten Urobilinausscheidung beobachtet hat.

Ich will hier die wichtigsten Erkrankungen aufzählen: Stauungsleber, akute und chronische Hepatitis (akute gelbe Leberatrophie, Phosphorleber), Weilsche Krankheit, Laennecsche Cirrhose, Hanotsche Cirrhose, Icterus simplex und gravis, Lithiasis der Gallenwege, Cholangitis acuta, chronica, purulenta, ausgedehntere Karzinomatose der Leber, Lues der Leber usw.

Aber auch bei anderen verschiedenartigsten Krankheiten ist eine Urobilinurie festzustellen.

Schon Jaffé hat auf eine gesteigerte Urobilinurie bei Fiebernden aufmerksam gemacht. Hildebrandt ist zwar der Meinung, daß das Fieber an sich keine gesteigerte Urobilinurie hervorruft, sondern daß hier eine andere Schädlichkeit, wie Infektion, verantwortlich dafür, zugleich auch für das Fieber, zu machen wäre. Auch andere Forscher vertreten diesen Standpunkt. Disqué fand starken Urobilingehalt des Harns bei Herzfehlern, die zu Stauungserscheinungen führen, bei ausgebreiteten Lungenentzündungen, bei Tuberkulose, akutem Gelenkrheumatismus. Spätere Forscher haben gesteigerte Urobilinurie noch in sehr vielen anderen Fällen beobachtet. So bei Krankheiten, die mit Blutungen einhergehen, seien sie traumatischer Natur oder hämorrhagische

Ergüsse anderer Art, bei Skorbut, bei Zerfall von roten Blutkörperchen, bei Hämoglobinurie, perniziöser Anämie, Chlorose, wie auch langdauernden Chloroformnarkosen usw.

Hildebrandt und seine Mitarbeiter haben in einer Anzahl von einzelnen Krankheitsfällen die Untersuchung des Urins auf Urobilin unternommen. Ich will hier einiger Erwähnung tun: Typhus abdominalis, Scarlatina, Masern, Erysipel, Tuberkulose, Diphtherie, Rheumatismus articulorum acut., kroupöse Pneumonie, akute Bronchopneumonie u. v. a. sind mit einer vermehrten Urobilinausscheidung einhergegangen.

Auch Brugsch hat bei seinem großen klinischen Material eine gesteigerte Urobilinurie bei den mannigfachsten Krankheiten auftreten sehen. Er und sein Mitarbeiter Retzlaff haben auch nachgewiesen, daß durch Anhäufung von Fettsäuren im Darm eine Zerstörung von Urobilin im Darm verhindert und so Anlaß zur pathologischen Urobilinurie gegeben wird.

Manche Forscher haben ein Schwanken im normalen Urobilingehalt des Urins beim gesunden Menschen beobachtet. So hat Grimm im nüchternen Zustande, im Hungerzustande und während der Magenverdauung normalerweise keine Urobilinausscheidung feststellen können. Brugsch hat im Hunger nur eine geringe Urobilinausscheidung beobachten können. Was den Urobilingehalt während der Menstruation und Gravidität anbetrifft, so sind die Meinungen verschieden. Brugsch hat während der Menstruation sowohl beim hungernden wie normal genährten Individuum erhebliche Steigerung feststellen können, Hildebrandt schreibt ihr keinen Einfluß zu.

Man ersieht ja schon bei der Aufzählung der zahlreichen Affektionen, von welch großer Wichtigkeit die Urobilinurie ist. Man hat daher auch viel Aufmerksamkeit der Entstehung der Urobilinurie zugewandt, und es sind zu ihrer Erklärung viele Lehren herangezogen worden.

Das häufige Auftreten von Urobilin bei Leberaffektionen veranlaßte viele Forscher einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Leberaffektion und Urobilinurie anzunehmen und so die hepatogene Theorie aufzustellen. Schon Gubler stellte den Ictère hemaphéique dem Ictère biliphéique entgegen. Diese Lehre ist später hauptsächlich von Hayem und seinen Schülern ausgearbeitet worden, und war seitdem in Frankreich allgemein anerkannt. Nach diesen Autoren kann die erkrankte oder in ihren Funktionen gestörte Leber den Blutfarbstoff nur noch bis zum Urobilin, der Vorstufe des Bilirubins, umwandeln, weil das leichter vor sich geht. Die Leber hat somit das Vermögen Urobilin zu Bilirubin zu oxydieren, verloren. Hayem drückt es folgendermaßen aus: L'Urobiline est le pigment du foie malade. Das Bilirubin stammt von der gesunden Leber. Wie dieses wird das Urobilin von den Leberzellen sezerniert und wegen seiner leichten Diffusionsfähigkeit kann es auch resorbiert werden und gelangt somit in die Zirkulation. Es kommt auch noch zu einer Insuffizienz der Leber, wenn ihr zu viel Hämoglobin zugeführt wird, es tritt dann eine Zerstörung roter Blutkörperchen ein; das in großer Menge zugeführte Hämoglobin wird nicht mehr zu Bilirubin umgewandelt. Das veranlaßt dann die Entstehung von Urobilinurie. Sie haben zugunsten ihrer Theorie das Vorfinden von Urobilin im Blut, in der Galle und im Urin angeführt.

In Deutschland ist in neuerer Zeit diese Theorie auch von Fischler vertreten worden. Er hat zahlreiche Versuche an Hunden mit kompletten Gallenfisteln angestellt, die er mit Phosphor oder Amylalkohol vergiftet hat und hat nun gezeigt, daß trotz des Choledochusverschlusses Urobilin in der Fischgalle nachzuweisen war. Hildebrandt wendet dagegen ein, daß das noch kein Beweis für die Bildungsstätte des Urobilins in der Leber sei, d. h. daß die Parenchymzellen der Leber als Bildungsort in Betracht kämen. Er führt diese Entstehung von Urobilin auf die Wirkung von reduzierenden Bakterien in den infizierten Gallenwegen zurück, die Bilirubin zu Urobilin reduzieren können, und so in der Leber eine cholangiogene Urobilinbildung erfolgen kann, bei welcher in den Gallenwegen der analoge Vorgang erfolgt, wie sonst im Darmlumen. D. Gerhardt ist der gleichen Ansicht. Fischlers Versuche erlauben nicht die Bildung von Urobilin als Ausdruck der Funktionsstörung des Leberparenchyms anzunehmen. — Gegen die Annahme dieser Theorie spricht ferner auch nach der Meinung der größten Anzahl von Autoren das Fehlen jeder Urobilinurie bei Lebererkrankungen mit Choledochusverschluß.

Die Tätigkeit der Leber bei der Entstehung der Urobilinurie wird nicht ausgeschaltet, nur meinen die Forscher, die nicht Anhänger dieser Theorie sind, wie z. B. Hildebrandt, daß nicht die Leberzellen das Urobilin produzieren, sondern daß die Leber, die z. B. durch Gallenstauungen, Erkrankung und Zugrundegehen von Leberparenchymzellen geschädigt ist, die im Darm gebildeten und

ihr mit dem Pfortaderblut zugeführten Urobilinmengen nicht wieder an die Galle und somit den Darm abgibt, sondern daß sie sie unverändert passieren läßt.

Wenden wir uns jetzt der intestinalen Theorie zu, einer Theorie, die den größten Anklang unter den Forschern gefunden hat. Sie wird in Deutschland hauptsächlich von Hildebrandt vertreten. Sie basiert auf folgender Tatsache. Urobilin tritt nur dann im Urin auf, wenn Galle in den Darm gelangt und dort in Urobilin umgewandelt wird; sobald der Gallenzufluß zum Darm aufhört, ist im Urin kein Urobilin vorhanden. Schon Maly hat, wie erwähnt, darauf hingewiesen, daß im Darm die Reduktion des Bilirubins der Galle zu Urobilin vor sich geht, und daß das Darmurobilin die Quelle des Harnurobilins sei. Als Bestätigung wird die Tatsache angeführt, daß beim Neugeborenen Urobilin im Maeconium fehlt, obwohl Bilirubin enthalten ist, und auch solange im Stuhl vermißt wird, solange im Darminhalt reduzierende Bakterien fehlen. Salkowski und Friedrich Müller haben festgestellt, daß am dritten Tage das Urobilin im Urin auftrat. In diesem Moment konstatierte man Mikroben im Digestionstraktus. Nach Esser reduzieren die im Milchkot gesunder Säuglinge vorhandenen Bakterien in den meisten Fällen Bilirubin nicht zu Urobilin. Ebenso hat Esser festgestellt, daß Stoffwechselprodukte von Bakterien, wie auch Fermente des Darmtraktus Bilirubin nicht zu Urobilin zu reduzieren vermögen. Bei Icterus neonatorum tritt ebenfalls keine Urobilinurie auf, weil es an Bakterien fehlt, welche die Gallenfarbstoffe zu Urobilin reduzieren.

Als weitere Beweiskraft dieser Theorie dient das Fehlen von Urobilin im Urin bei vollständigem Choledochus-

verschluß und das Wiederauftreten desselben in Urin und Galle, sobald der Verschluß aufgehoben ist. Das klassische Experiment zum Beweis dieser Tatsache hat Friedrich Müller ausgeführt. Er verabfolgte einem an völligen Gallengangsverschluß leidenden Mann per os urobilinfreie Galle. Es trat Urobilin im Stuhl und im Urin, welche urobilinfrei waren, auf. Nach Aussetzen der Gallenzufuhr verschwand das Urobilin aus dem Darm und Harn. Beck hat einen ähnlichen Versuch an einem Hund mit Gallenfistel unternommen und hat dasselbe festgestellt. Wenn also kein Bilirubin in den Darm gelangt, hört die Urobilinbildung auf. Die Zufuhr von Bilirubin zum Darm hängt davon ab, ob die Leber Bilirubin bildet und ob die Gallenwege das vorhandene Bilirubin in den Darm passieren lassen. Wenn auch bisweilen geringe Spuren im Darm anzutreffen sind, so ist es nach D. Gerhardt auf die geringen Bilirubinmengen zurückzuführen, welche bei Ikterus mit dem Darmsaft ins Darmlumen gelangen und hier durch Bakterien zu Urobilin reduziert werden.

Hildebrandt und auch andere Forscher haben festgestellt, daß bei amyloider, vielleicht auch bei fettiger Degeneration der Leber, wie auch bei schweren Fällen akuter gelber Leberatrophie, entsprechend der mehr oder minder hochgradigen Herabsetzung der Bilirubinbildung bezw. ihrem völligen Versiegen der Urobilingehalt des Darmes stark herabgesetzt sein kann, oder auch gar kein Urobilin vorhanden sein kann. Ferner bei Karzinom des Diverticulum Vaterii, wenn dann auf dem Wege einer kompletten (operativen) Gallenfistel die Galle gänzlich nach außen abge-

leitet wird, konstatiert man vollständiges Fehlen von Urobilin im Darmlumen.

Bei akuter Leberatrophie und schwerer Phosphorvergiftung sollte man nach Hildebrandt keine Urobilinurie auftreten sehen, weil die schwer erkrankten Leberzellen ihre Funktion gänzlich eingestellt haben, und die Bilirubinbildung ganz oder nahezu völlig versiegen kann. Dieser Meinung ist auch Riva.

Umgekehrt soll eine Vermehrung des Urobilins im Darm die Ursache sein, daß soviel resorbiert wird, daß es in den Urin übertritt. Deshalb wäre auch das vermehrte Auftreten von Urobilin im Harn und Kot verständlich, sobald der Choledochusverschluß aufgehoben ist: die plötzlich in großer Menge in den Darm gelangende, gestaute Galle bedingt die Vermehrung des Urobilins. Ebenso wird bei gesteigertem Zerfall von roten Blutkörperchen der Leber mehr Blutfarbstoff zugeführt und in Bilirubin verwandelt. Es führt zu einer Pleiochromie, die ihrerseits wieder eine vermehrte Urobilinbildung im Darm bedingt. Stadelmann und Afanasiew haben bei experimenteller Blutdissolution Pleiochromie der Galle konstatiert und daraus wurden die eben geschilderten Schlüsse gezogen. Blutergüsse führen zu einer Pleiochromie, infolgedessen auch Urobilinurie.

Ich habe bereits die große Wichtigkeit der Leberinsuffizienzen bei der Entstehung von Urobilinurie erwähnt, und habe auch darauf hingewiesen, warum die Anhänger der intestinalen Theorie die hepatogene Entstehung des Urobilins ablehnen. Es wird eben streng die Bildung des Urobilins und seine Ausscheidung unterschieden. Für das letztere wird die Leber verantwortlich gemacht, für die

Bildung kommt der Darmtraktus in Betracht. Wenn die Leber insuffizient ist, so wird, wie schon gesagt, das Urobilin, welches vom Darm resorbiert wird, nicht mehr zerstört, sondern wird durch die Nieren ausgeschieden.

Hier will ich auch noch auf die Erklärungen eingehen, die Hildebrandt dem mit Urobilinurie einhergehenden Blutzerfall gibt.

„Bei erhöhtem Blutzerfall wird die Leber sozusagen mit Material zur Bilirubinbildung überschwemmt, so daß sie nur durch erhöhte Tätigkeit den an sie gestellten Anforderungen genügen kann. Der gesteigerten Bilirubinbildung entsprechend wird auch im Darm mehr Urobilin gebildet und in abnorm großer Menge von den Pfortaderwurzeln der Leber zugeführt. Die Leber wird dann mit Urobilin überschwemmt werden und nicht mehr alles Urobilin resorbieren können. Das würde dann zu einem Uebertreten großer Mengen von Urobilin in den allgemeinen Kreislauf und zur Urobilinurie führen.“

Die zweite Erklärung wäre folgende:

„Mit der Umwandlung des Blutfarbstoffes in Bilirubin bis zur oberen Grenze ihrer Lebensfähigkeit in Anspruch genommen, lassen die Leberzellen bezw. ein Teil derselben das für die Nieren unschädliche Urobilin passieren, um sich desto eingehender der Resorption und Umwandlung des Hämoglobins zu widmen, welche in ähnlicher Weise wie das Bilirubin für die Nieren nicht indifferent ist.“

Hildebrandt hält die Kombination dieser beiden Erklärungen für richtig.

Jetzt kommen wir zur Theorie der Genese des Urobilins aus Blutfarbstoff. Sie stützt sich auf folgende Beobach-

tungen: In alten Herden von zerebraler Hämorrhagie, retrouteriner Hämatozele usw. stellt man die Anwesenheit von Urobilin im Laufe einer bestimmten Zeit fest (Hayem, Dick, Hoppe-Seyler).

Ferner findet man in hämorrhagischen Ergüssen, Pleuraexsudaten, Cystenflüssigkeiten, Perikarditis, Aszites, auch in meningealen Hämorrhagien und nach Schädeltraumen Urobilin (Hayem, Stick, Ajello, v. Bergmann).

Die Anhänger dieser Theorie legten viel Wert auf einen Fall von Gerhardt, der bei Ca der Gallenblase mit hämorrhagischem Aszites im Harn neben Bilirubin auch Urobilin fand. Die Sektion ergab völligen Verschluß des Ductus choledochus. Also war nach Meinung von Gerhardt der hämorrhagische Aszites mit großer Wahrscheinlichkeit als Quelle des Urobilins anzusehen. Ueber diesen Fall ist viel diskutiert worden. Gerhardt selbst rechnet mit der Möglichkeit eines Versehens. Fischler deutet den Fall auf zweierlei Weise: 1. Umwandlung des Hämoglobins in Vorstufen des Urobilins resp. Urobilin an Ort und Stelle (worüber aber von seiten Gerhardts nichts bekannt ist) und Ausscheidung mit dem Harn. 2. Oder aber die Hämorrhagie ins Peritoneum hat eine vermehrte Einschwemmung von Hämoglobin in die Blutbahn und damit in die Leber zur Folge. Die Leber kann das Urobilin nicht mehr richtig verarbeiten, wobei Urobilin resultiert, welches dann mit dem Harn ausgeschieden wird.

Das Auftreten des Urobilins nach hämolytischen Prozessen wurde ebenfalls zugunsten dieser Theorie angeführt. So soll bei Sulfonalvergiftung neben Hämatoporphyrin auch Urobilin aufgetreten sein. Beyer berichtet über einen Fall,

in dem bei einer Trionalintoxikation Urobilin im Urin nachgewiesen wurde. Auch bei paroxysmaler Hämoglobinurie ist Urobilin aufgetreten. Langstein berichtet über solch einen Fall, Erben über Fälle von Skorbut, die mit starker hämorrhagischer Diathese einhergingen und eine starke Vermehrung des Urobilingehalts im Urin zeigten. Fischler ist der Meinung, daß das bei diesen Krankheiten so rasche Auftreten wichtiger Blutabbauprodukte im Urin für so rasche Umsetzungen spricht, daß man sie im Blut selbst, oder in den Organen suchen darf, die mit den hämatopoetischen Funktionen in ganz besonders engem Zusammenhang stehen.

Fischler berichtet auch über einen Fall von Malaria, bei dem er parallel dem Blutzerfall große Mengen von Urobilin im Harn auftreten sah.

Hildebrandt, der absoluter Gegner dieser Entstehungsweise ist, führt seine Gegenbeweise an. Er schaltet nun alle anderen Möglichkeiten der Urobilinbildung aus, was in folgender Weise geschehen kann:

1. Durch Abschluß der Galle vom Darm: bei Choledochusverschluß;
2. durch Verhinderung der Reduktion von Bilirubin zu Urobilin im Darm: beim Säugling;
3. durch Verhinderung der Resorption von Urobilin aus dem Darm: durch Abführmittel.

Hildebrandt hat durch Verabreichung von Oleum ricini bei einem Mann mit starker Urobilinurie, bedingt durch ein großes, in Resorption begriffenes Hämatom der Lumbalgegend die Ausscheidung von Urobilin bis zur physiologischen Grenze herabgesetzt.

Noch einen Fall führt Hildebrandt an, den er als zwingenden Beweis gegen die hämatogene Urobilinurie betrachtet. Bei einer Frau mit hochgradigem Ikterus mit schweren anatomisch nachgewiesenen Leberveränderungen werden Hämatome von großer Ausdehnung resorbiert, ohne daß im Harn oder in der serösen Flüssigkeit auch nur eine Spur von Urobilin bezw. Urobilinogen auftritt. Diese Formen von Urobilinurie, welche auf Resorption von Hämatomen zurückzuführen sind, sind durchaus abhängig von der Resorption von Urobilin aus dem Darminhalt. Der Blutfarbstoff wird in der Leber in Bilirubin verwandelt, und dann geht er im Darm unter Einfluß reduzierender Bakterien in Urobilin über. Für die Resorption des Urobilins wird das Gebiet der Vena portarum angenommen.

Was die nephrogene Theorie anbetrifft, so gilt für sie als Hauptgrundsatz, daß das Urobilin, welches die Niere passiert, hier einem Reduktionsprozeß unterworfen wird. Ihre Entstehung verdanken wir Leube. Er hat bei einem Patienten mit Urobilinurie im Schweiß nur Bilirubin, aber kein Urobilin nachweisen können, und hat deshalb eine Reduktion von Bilirubin zu Urobilin in den Nieren angenommen. Italienische Forscher, wie Patella, Accorimboni fanden in Fällen von Urobilinurie in den serösen Flüssigkeiten nur Bilirubin und kein Urobilin und schlossen sich daher dieser Ansicht an. In Frankreich war es in neuerer Zeit Herrscher, der diese Theorie stark vertrat. Er stützte sich auf verschiedene Untersuchungen, die er unternommen hatte. Er hat niemals Urobilin im Blut bei bestehender Urobilinurie nachweisen können. Daher kommt er zum Schluß, daß das im Blut zirkulierende Bilirubin im Bereich der Niere

zu Urobilin umgewandelt wird. Als Beweis der reduzierenden Tätigkeit der Niere führt er die Entfärbung der Rindenpartien im Ehrlichschen Alizarinversuch an, indem das Alizarinblau in den Geweben zur farblosen Verbindung reduziert wird. Auch seine eignen Versuche führt er als Beweismaterial an. Er hat Nieren von Hunden und Kaninchen in eine Bilirubinlösung gebracht, worin sie 48 Stunden liegen bleiben, und fand dann darin Urobilin. Dieser Versuch wird von den meisten Forschern nicht als beweisend betrachtet, da hier ja Bakterien eine Rolle mitspielen.

Huber hat ähnliche Versuche unternommen, wobei er aber auf Sterilität der Lösung achtete, und hat kein Urobilin auftreten sehen. Auch Friedr. Müller hat überlebende Niere mit Blut und Bilirubin durchströmen lassen und in dem abgesonderten Harn nur Bilirubin gefunden.

Gegen die klinische Feststellung des Fehlens von Urobilin im Serum wird auch Einwand erhoben, indem man annimmt, daß diesen Forschern keine genügend scharfen Proben zum Nachweis von Urobilin im Serum zur Verfügung standen. Z. B. hat Huber mit seiner von ihm angegebenen Methode mit Zinkacetat und Jod in allen Fällen von Urobilinurie auch Urobilin im Serum gefunden. Wenn dabei, wie Huber sagt, zuweilen Bilirubin im Blut vorhanden ist, aber in Urin fehlt, so liegt dies daran, daß die Nieren für Bilirubin erst bei höherem Gehalt im Blute durchlässig werden, ähnlich wie beim Traubenzucker, während Urobilin äußerst diffusibel ist und schon in den geringsten Mengen die Nieren passiert. Diese Theorie versagt aber nach der Anschauung der Mehrzahl von Forschern auch noch bei hochgradigem Ikterus, wenn er mit absolutem Choledochus-

verschluß einhergeht. In diesen Fällen ist kein Urobilin im Harn nachgewiesen worden, nur Bilirubin. Nach Herrscher erklärt es sich folgendermaßen: die Niere verliert bei starker Bilirubinzufuhr die Fähigkeit es zu reduzieren. Es ist ja aber festgestellt, daß Urobilin selbst bei hochgradigem Ikterus auftritt, und nur persistiert bei absolutem Choledochusverschluß. Mithin wäre also Herrschers Erklärung durchaus unzureichend. Es wäre also die Ausscheidung von Urobilin durch die Nieren von der Zufuhr von Urobilin zu den Nieren abhängig (Hildebrandt).

Nahe verwandt mit dieser Theorie ist die histogene, die hauptsächlich von Kunkel vertreten wurde. Die Veranlassung zur Entstehung dieser Theorie gab das vermehrte Auftreten des Urobilins nach dem Verschwinden eines Ikterus. Daraus wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß der in den Geweben abgelagerte Gallenfarbstoff bei der Resorption in Urobilin verwandelt wird und dann im Urin als solches ausgeschieden wird. Auch die nach Resorption von Blutergüssen auftretende Urobilinurie wurde mit herangezogen.

Kunkel hat folgenden Satz aufgestellt: „Wenn Blutfarbstoff und Gallenfarbstoff irgend in die Gewebe austreten und dort abgelagert sind (meistens Bindegewebe), so erfahren dieselben solche Veränderungen, daß sie nach Reabsorption ins Blut als Urobilin im Harn zur Ausscheidung kommen (Urobilinurie)". Auch nach dieser Theorie ließe sich das Verschwinden der Urobilinurie bei Choledochusverschluß nicht erklären.

Bei starkem Ikterus sind die Gewebe von Bilirubin überschwemmt, und in dem Moment, wo der Stuhl acholisch

wird, verschwindet auch das Urobilin, es hätte also das Gewebe seine reduzierenden Eigenschaften plötzlich verloren. Hildebrandt führt die im Anschluß an einen abklingenden Ikterus auftretende Urobilinurie darauf zurück, daß Gallenfarbstoff in den Darm gelangt und im Darm zu Urobilin reduziert wird.

„Die Beobachtung ikterischer Patienten, bei denen die Galle durch Drainage des Ductus choledochus vollständig nach außen abgeleitet wird, lehrt uns, daß unter solchen Umständen der Ikterus abheilt, ohne daß Urobilinurie auftritt, das in die Gewebe abgelagerte Bilirubin wird als solches, nicht als Urobilin durch Harn und Galle ausgeschieden“ (Hildebrandt).

Dann sei noch mit einigen Worten der Entstehung des Urobilins im Magen erwähnt. Meinel nahm an, daß eine selten hohe Azidität von Salzsäure, der Eintritt von frischer goldgelber Galle in den Magen und ein längeres Verweilen in demselben drei Bedingungen sind, unter denen Urobilin im Magen entsteht. Braunstein und Hildebrandt haben es widerlegt, indem sie nachgewiesen haben, daß in diesen Fällen das Urobilin nur dann auftreten kann, wenn es mit der Galle durch den geöffneten Pylorus in den Magen gelangt. Die rosarote Farbe des Magensaftes, die Meinel in seinen Fällen beobachtet hat, und die er der Anwesenheit von Urobilin zuschreibt, beruht nach diesen Forschern auf dem Urobilingehalt der Galle, welche vom Duodenum in den Magen gelangt ist.

Zum Schlusse führe ich auch die Ansicht von Brugsch an, der in Gemeinschaft mit Retzlaff an der II. Med. Klinik sich viel mit der Frage der Entstehung des Urobilins be-

schäftigt hat. Der histogenen wie der nephrogenen Theorie schenken sie, weil völlig unbegründet, keine Beachtung. Sie geben die Möglichkeit zu, daß auch parenteral und parahepatisch aus Blut Urobilin entstehen kann, die zu einer Urobilinurie führt, was auch bei Blutdissolution anzunehmen ist, die größte Beachtung verdienen aber doch die Leberkrankheiten, fieberhaften Erkrankungen und Stauungszustände, die mit Urobilinurie einhergehen. Sie ziehen nun zur Erklärung der Urobilinurie folgende Möglichkeiten heran: „Entweder ist die Urobilinurie nur die Folge einer Pleiochromie, wobei durch reduzierende Bakterien aus Bilirubin Urobilin im Darm gebildet wird. Die zweite Möglichkeit wäre die, daß bei normaler, ja selbst verminderter Gallenfarbstoffproduktion die Urobilinbildung im Darme durch abnorme Fäulnis, eine besonders günstige wäre, oder aber, daß weniger Urobilin im Darme zerstört wird. In beiden Fällen würde viel Urobilin durch die Pfortader gehen, wobei die Möglichkeit besteht, daß die Leber einen Teil des Urobilins zurückbehält, bezw. weiter zerstört oder aufbaut, oder wieder ausscheidet, ein weiterer Teil dann aber in den großen Kreislauf gelangt, hier zum Teil vielleicht zerstört wird, zum Teil wieder ausgeschieden wird.“

Versuche, die diese Frage entscheiden sollten, ergaben bei der Feststellung des Harn- und Koturobilins in einer großen Anzahl von Fällen den größten Gehalt im Kot bei Leberkranken, Lebercirrhosen und Cholangitiskranken. Bei ein und denselben Patienten wurde auch ein Parellelismus des Urobilingehalts im Urin festgestellt. Es hat sich auch herausgestellt, daß in vielen normalen Stühlen kein Urobilin vorhanden war, namentlich bei vegetabilischer Kost, statt

dessen waren aber neben Bilirubin höhere Oxydationsstufen des Bilirubins zu finden, wie Biliverdin und Biliprasin usw.; man konnte durch Nachfäulnis in diesen Fällen eine Urobilinbildung erhalten; ferner haben sie in sich selbst überlassenen Stühlen eine Zerstörung des Urobilins wie Urobilinogens konstatieren können und zweifeln nicht daran, daß eine Urobilinurie, die zum mindesten ihre erste Quelle im Darm hat, abhängig sein kann von der Menge der in den Darm gelangten Galle, zweitens von der Art der Bakterien und drittens der Größe der Zerstörung. Sie kommen zum Schluß, daß es ein Optimum der Urobilinbildung geben muß, und da Galle antiseptisch ist, so wird eventuell die Urobilinbildung durch ein allzugroßes Plus an Galle gehemmt.

Was die Funktion der Leber gegenüber dem Urobilin anbetrifft, ihre Reabsorption, so nehmen sie nach den Versuchen von Fischler an, daß ein kleiner Teil des resorbierten Urobilins durch die Galle zurück in den Dünndarm gelangt. Sie haben auch experimentell festgestellt, daß die Leber Urobilin zerstören kann, aber nicht die Fähigkeit besitzt, das Urobilin zu Bilirubin aufzubauen, da aber die sich selbst überlassene Leber aus Bilirubin Urobilin macht, so muß man mit der Möglichkeit der Bildung von Bilirubin aus Urobilin rechnen. Sie kommen zur Ansicht, daß die Leber das ihr zugeführte Urobilin zum kleinsten Teile wieder durch die Galle, durchaus aber nicht immer ausscheidet, daß sie einen Teil zerstört und einen Teil, dessen Größe in Zahlen nicht ausdrückbar ist, in den großen Kreislauf durchläßt. Sie haben ferner experimentell das Schicksal des Urobilins im großen Kreislauf verfolgt, indem Urobilinverfütterung per os und subkutane Injektionen mit Dosen von 0,1 g beim Menschen vorgenommen wurden, welche aber keinen Einfluß auf die Urobilinausscheidung ausgeübt haben. Es ist also eine Zer-

störung des Urobilins vor sich gegangen, denn im Kot war das Urobilin nicht nachweisbar. Die Experimente beim Hunde ergaben ähnliche Resultate. Das alles spricht also für eine Fähigkeit der Gewebe Urobilin zu zerstören. Das Urobilin, das sich im Urin nachweisen läßt, ist dem zerstörenden Einfluß dadurch entgangen, daß es das Nierenarterienblut passiert.

Brugsch und Retzlaff kommen auf Grund alles dessen zum Schluß, daß die Urobilinurie als eine komplexe Erscheinung aufzufassen ist.

„Wenn täglich etwa 2 g Gallenfarbstoff in den Darm ausgeschieden werden und man im Harn einige Zentigramme Urobilin, und wenn es hoch kommt, bei der Urobilinurie 1—2 Decigramm wiederfindet, so kann die Ursache ebenso in einer günstigen Urobilinbildung beruhen, wie in einer schlechten Zerstörung seitens der Leber; wie in einer schlechten Zerstörung seitens anderer Organe. Es ist also kein Wunder, wenn man z. B. bei Fleisch- oder Eiergenuß vermehrtes Urobilin findet, wenn ferner vermehrter Blutumsatz Urobilinurie verursacht, wenn schließlich allgemeine Zirkulationsstörungen Urobilinurie hervorrufen. Man kann die Urobilinurie daher nicht ohne weiteres generell als hepatische Insuffizienz deuten, weil ihr eben im allgemeinen eine Störung eines komplexen Vorganges zugrunde liegt. Demgegenüber steht die Genese der parenteralen und parahepatischen Urobilinurie auf einer anderen Linie.“

Die vorliegende Arbeit erfolgte unter Leitung des Herrn Professor Brugsch, dem ich für Anregung, sowie für freundliche Unterstützung meinen innigsten Dank ausspreche.

Literatur.

Beck, Ueber die Entstehung des Urobilins. Wien. klin. Woch. 1895, Nr. 35.

Braunstein, Ueber Entstehung und Vorkommen des Urobilins im menschlichen Magen. Zeitschr. für klin. Med., Bd. L.

Brugsch und Schüttenhelm, Lehrbuch klinischer Untersuchungsmethoden. II. Auflage 1911.

— und Tsuchiya, Beiträge zur Frage der Urobilinausscheidung. Zeitschr. für experimentelle Pathologie und Therapie, 7. Bd.

— und Joshimoto: Zur Frage der Gallenfarbstoffbildung aus Blut. Zeitschr. für experim. Pathol. u. Therapie. 8. Bd.

— und Kawashima, Der Einfluß von Haematoporphyrin, Haemin und Urobilin auf die Gallenfarbstoffbildung. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 8. Bd.

— und Retzlaff, Zur Frage des Urobilinstoffwechsels. Kongreß für innere Medicin 1911.

Disqué, Ueber Urobilin. Hoppe-Seylers Zeitschr. für physiol. Chemie, Bd. II 1877—78.

Ehrlich, Ueber die Dimethylamidobenzaldehydreaktion. Die med. Woche 1901, Nr. 15.

Fischler, Das Urobilin und seine klinische Bedeutung. Hab. Heidelberg 1906.

Fischer, Hans, Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. Hoppe-Seylers Zeitschr. für phys. Chemie. Bd. 71, 1911.

Gerhardt, C., Ueber Urobilinurie. Wien. med. Woch. 77.

— D., Ueber Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Ikterus. Diss. Berlin 1889.

— Ueber Urobilin. Zeitschr. für klin. Med. 32, 1897.

Hildebrandt, Studien über Urobilinurie und Ikterus. Zeitschr. für klin. Med., Bd. 59, H. 2—4.

— Ueber Vorkommen und Bedeutung des Urobilins. Münch. med. Woch. 1909, H. 14 u. 15.

— Ueber die Entstehung des Urobilins im menschlichen Organismus. Ergeb. d. wissensch. Med. I. Jahrg. 1909—10.

Hoppe-Seyler, F., Handbuch der physiol. u. pathol. chem. Analyse.

Huber, Ueber Urobilinurie. Med. Klin. 1910, Nr. 2.

— Ueber die Ursache und die Bedeutung der Urobilinurie. Charité-Annalen, XXX. Jahrg.

Jaffé, Beitrag zur Kenntnis der Gallen- und Harnpigmente. Centralbl. für med. Wissensch. 1869.

Kunkel, Ueber das Auftreten verschiedener Farbstoffe im Harn. Virchows Archiv 1879—80.

Maly, Künstliche Umwandlung von Bilirubin in Harnfarbstoff. Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1871.

— Untersuchungen über die Gallenfarbstoffe. Ann. d. Chemie. 185.

Meinel, Ueber das Vorkommen und die Bildung von Urobilin im menschl. Magen. Centralbl. für inn. Med. 1903.

Neubauer, Ueber die neue Ehrlichsche Reaktion mit Dimethylamidobenzaldehyd. Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Physiol. München 1903, Juli, Heft 2.

Pappenheim, Kurze Notiz zur neuen Ehrlichschen Benzaldehydreaktion. Berl. klin. Woch. 1903, Nr. 2.

— Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 10.

— Histor. Bemerk. zur Benzaldehydfarbenreaktion in Urin. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 64, Heft 5 u. 6.

Schlesinger, Zum klinischen Nachweis des Urobilins. Deutsch. med. Woche 1903.

Thomas, K., Urobilinogen, seine klinische Bedeutung. Diss. Freiburg 1907.

Vanlair u. Masius, Ueber einen neuen Abkömmling des Gallenfarbstoffes im Darminhalt. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1871.

Lebenslauf.

Ich, Sarella Perl, bin geboren in Libau (Kurland) am 5. Januar 1889 als Tochter des Kaufmanns David Perl und seiner Frau Pauline, geb. Kirschner. Nach Absolvierung des Mädchengymnasiums in Libau im Jahre 1905 bestand ich am Lehrbezirk in Petersburg die Ergänzungsprüfung in Latein. Ich studierte im Jahre 1906 1 Semester in Gießen, die folgenden 5 Semester in Zürich, wo ich mein Physikum bestand, und beendigte meine Studien in Berlin.

Meine akademischen Lehrer waren: Axhausen, Bier, Brugsch, Bumm, Cloetta, Eichhorst, Ficker, Flügge, Freund, Fromme, Gaule, Greeff, Heubner, Helbron, Hildebrandt, Höber, Hansen, Jolly, Klapp, Kraus, Krönlein, Lang, Lesser, Liepmann, Passow, Ruge, Schmidt, Spengel, Werner, v. Wyss, Ziehen.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern spreche ich meinen Dank aus.